

## アリピプラゾールの概日リズム睡眠障害に対する改善効果の作用機序を解明

概日リズム睡眠障害の改善に有効とされるアリピプラゾールは、生物リズムを司る間脳視床下部に存在する概日時計中枢に作用し、神経細胞間のコミュニケーションを弱めることにより、概日時計が外界の明暗サイクルに適応しやすいようにしていることが分かりました。

アリピプラゾールは統合失調症や双極性障害などの精神疾患の治療薬として長年使われています。近年、アリピプラゾールは早起きを促し、極度の遅寝遅起きである睡眠相後退症候群などの概日リズム睡眠障害の改善に有効であることが報告されていましたが、その作用機序は不明でした。

本研究では、マウスにおいて、アリピプラゾールが概日時計中枢に直接影響を与え、睡眠覚醒リズムを調節していることを見い出しました。哺乳類の概日時計中枢は間脳視床下部の視交叉上核（SCN）に存在します。SCNの時計ニューロンは互いに同期しており、外界からの刺激がなくとも約24時間のリズムを刻みます。同時に、SCNには外界の光刺激が入力し、環境の明暗サイクルに適応することができます。アリピプラゾールは、SCNの時計ニューロン間の同期を弱めることにより、より外界の光サイクルに反応しやすくする作用があることが分かりました。また、SCNの神経細胞はさまざまな神経伝達物質の受容体を発現しており、アリピプラゾールは、そのうちの一つであるセロトニン1A受容体に作用し、SCNの細胞内シグナル伝達に影響を及ぼすことが分かりました。

本研究から、アリピプラゾールによって睡眠相後退症候群の患者が早寝早起きできるようになるのは、概日時計が環境の光サイクルに適応しやすくなり、睡眠覚醒リズムの位相が正常に戻るためだと考えられました。今後、アリピプラゾールは、統合失調症や双極性障害以外に、睡眠障害の治療薬としても利用できることが期待されます。

### 研究代表者

筑波大学医学医療系／国際統合睡眠医科学研究機構（WPI-IIIS）

櫻井 武 教授

## 研究の背景

精神疾患の患者は睡眠障害を合併することが多く、中でも、概日リズム睡眠障害の一種である睡眠相後退症候群<sup>注1)</sup>を合併することはよく知られています。睡眠相後退症候群の患者は極度の遅寝遅起きであるため、社会生活に支障をきたすことが多くあります。現在、有効な治療薬は少なく、メラトニン内服のみ多少の効果があるといわれていますが、すべての患者に有効ではありません。近年、統合失調症や双極性障害などの治療薬として使用されているアリピプラゾールが、睡眠相後退症候群の症状に有効であることが報告されました。双極性障害と睡眠障害を合併する患者に対して、双極性障害の治療の一環としてアリピプラゾールを投与したところ、睡眠時間の短縮と入眠・覚醒時間の前進が認められました。しかし、アリピプラゾールがどのような作用機序で、このような概日リズム睡眠障害の症状を改善するのかは全く不明でした。

睡眠覚醒リズムは、間脳視床下部視交叉上核 (SCN) <sup>注2)</sup>に存在する概日時計によって制御されています。SCN は外界からの刺激がなくても約 24 時間周期の振動を示す自律振動能と同時に、外界の光シグナルに同調する光同調能を持っています。私たちが時差ボケから徐々に回復するのは、この光同調能により新しい明暗サイクルに同調できるからです。SCN の時計ニューロン間の連絡は、安定した周期振動を駆出するのに重要ですが、この連絡を弱めると、外界の明暗サイクルに適応しやすくなります。そこで本研究は、アリピプラゾールが概日時計中枢に直接作用することで、睡眠覚醒リズムを外界の明暗サイクルに適応させている可能性を検証しました。

## 研究内容と成果

本研究では、マウスの飲水にアリピプラゾールを混ぜ、12 時間-12 時間の明暗サイクルで飼育した後、サイクルを 6 時間前進させる時差ボケ実験を行い、新しい明暗サイクルへの同調性を解析しました。その結果、アリピプラゾールを投与したマウスは、対照マウスと比べて、より速く新しい明暗サイクルに同調しました。さらに、概日リズムを可視化することが可能な PER2::LUC マウス<sup>注3)</sup>から SCN 切片を作成し、これにアリピプラゾールを投与したところ、通常同期している SCN 細胞間の概日リズムが脱同期することを発見しました。これらのことから、アリピプラゾールは SCN の時計ニューロンを脱同期させることにより、マウスが外界の光シグナルに反応しやすいようにしていると考えられました (参考図)。すなわち、睡眠相後退症候群を示す患者へのアリピプラゾール投与により遅寝遅起きが改善されるのは、患者の概日リズムの外界の明暗サイクルへの同調が促進され、睡眠覚醒リズムが正常に戻るためだと考えられます。

アリピプラゾールは主要な神経伝達物質であるドーパミンやセロトニンなどのさまざまな受容体に作用します。そのほとんどは G タンパク質共役型受容体<sup>注4)</sup>であり、そのうちの一部は環状アデノシンリン酸 (cAMP) <sup>注5)</sup>を経由したシグナル伝達経路に関わるものです。これらの受容体のうち、セロトニン 1A 受容体 (5-HT<sub>1A</sub>R) は SCN に発現しており、光同調に関わっていることが知られています。本研究では、マウス SCN の切片において、アリピプラゾールの投与により cAMP 濃度が上昇することを見いだしました。しかし、アリピプラゾールの投与前に 5-HT<sub>1A</sub>R 阻害剤を投与しておくと、cAMP の上昇が認められなくなることも分かりました。つまり、アリピプラゾールは、SCN に発現している 5-HT<sub>1A</sub>R に作用し、cAMP を上昇させていると考えられます。本研究により、これまで不明だったアリピプラゾールの概日リズム調節の作用機序の一端が、分子・細胞レベルで明らかになりました。

## 今後の展開

アリピプラゾールは従来、統合失調症や双極性障害などの治療に用いられていましたが、概日リズム睡眠障害の症状改善にも効果があることが分かっていました。本研究により、アリピプラゾールは概日時計中枢に作用して外界の明暗サイクルへの適応を促進していることが明らかになったことから、今後、概日リズム睡眠障害の治療薬としての適応が期待されます。

## 参考図

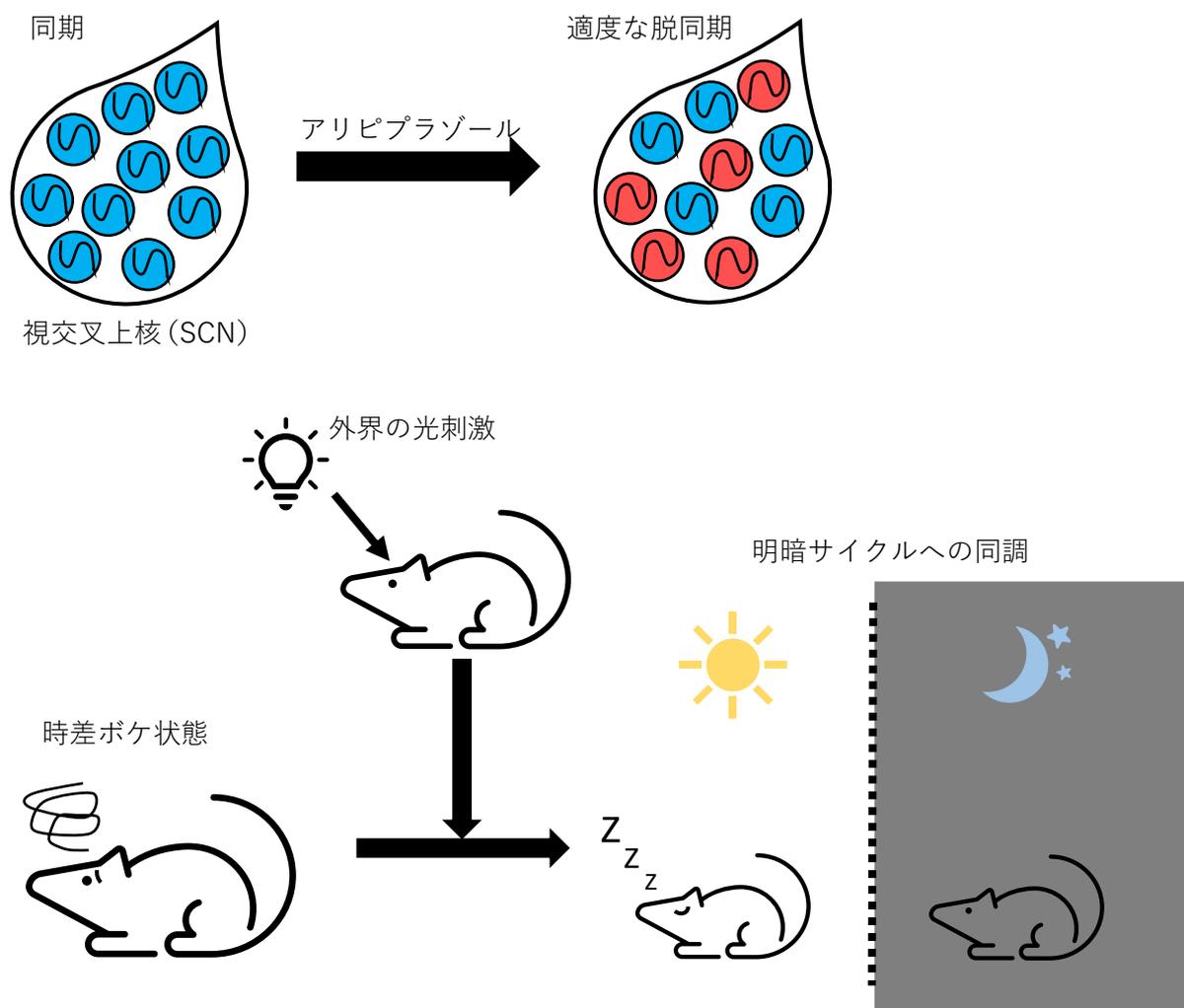


図 アリピプラゾールの作用機序の模式図

中枢時計である視交叉上核 (SCN) の時計ニューロンは通常、互いに同期している。アリピプラゾールを投与すると、時計ニューロン同士が脱同期し、外界の光刺激に対する反応性が上昇し、その結果、外界の明暗サイクルへの適応が促進される。マウスは夜行性動物のため、図中では、夜に起き、昼間に寝るように示されている。

## 用語解説

注1) 睡眠相後退症候群

極度の遅寝遅起きを示す概日リズム睡眠障害の一つ。

注2) 視交叉上核 (SCN)

間脳視床下部に存在する脳領域で、哺乳類の概日時計の中枢である。

### 注3) PER2::LUC マウス

時計タンパク質の PERIOD2(PER2)と発光酵素のルシフェラーゼ(LUC)の融合タンパク質 PER2::LUC を発現する遺伝子組み換えマウス。ルシフェラーゼが基質であるルシフェリンの酸化反応を触媒して生じる生物発光を計測することで、PER2 のタンパク質量の時間変化を調べることができる。

### 注4) G タンパク質共役型受容体

細胞膜に発現する受容体の一つ。

### 注5) 環状アデノシン三リン酸 (cAMP)

アデノシン三リン酸から合成される分子であり、細胞内シグナル伝達に関わる。

## 研究資金

本研究は、国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (JP19dm0908001、JP20dm0107162、JP21zf0127005、JP21zf0127005、JP21zf0127003、JP22gm6410030)、科研費 (JP19K22465、(C):19K08037、22K07571)、CREST (JPMJCR1655)、内藤記念科学振興財団、成人病の病因・病態の解明に関する研究助成、特別研究員奨励費 (21J20226) の一環として実施されました。

## 掲載論文

【題名】 Aripiprazole disrupts cellular synchrony in the suprachiasmatic nucleus and enhances entrainment to environmental light-dark cycles in mice.

(アリピプラゾールは視交叉上核の細胞間同調を減弱させることにより外界明暗サイクルへの同調を促進する)

【著者名】 R. Li, K. Masuda, D. Ono, T. Kanbayashi, A. Hirano, and T. Sakurai

【掲載誌】 *Frontiers in Neuroscience*

【掲載日】 2023年8月9日

【DOI】 10.3389/fnins.2023.1201137

## 問い合わせ先

【研究に関すること】

櫻井 武 (さくらい たけし)

筑波大学 医学医療系 教授/国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS) 副機構長

URL: <https://sakurai-lab.com>

【取材・報道に関すること】

筑波大学国際統合睡眠医科学研究機構 (WPI-IIIS)

TEL: 029-853-5857

E-mail: [wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp](mailto:wpi-iiis-alliance@ml.cc.tsukuba.ac.jp)